Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik der
Charité zu Berlin :: Direktor: Prof. Dr. G. von Bergmann

Über das Verhalten der Megakaryocyten bei den Blutkrankheiten nebst Untersuchungen zur Frage der Thrombocytenentstehung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Demetrios Bakalos

aus Apiranthos-Naxos (Griechenland)

Tag der Promotion: 19. Juni 1939

Druck: Buchdruckerei Hanns Michel, Berlin NW 7, Marienstraße 11

M 99

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

*

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Dozent Dr. S. Thaddea
Korreferent: Prof. Dr. G. von Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Bisherige Anschauungen über die Thromboczytengenese.

Die ersten Veröffentlichungen über die Megakaryocyten sind von Robin und Köllicker. Der Name stammt von Howell (1890).

Die Theorie der Abstammung der Thrombocyten von den Megakaryocyten veröffentlichte Wright (1906). im auffallenden Gegensatz zu den bis zu dieser Zeit herrschenden Anschauungen über die Thrombocytenentstehung. Auf Grund eindrucksvoller Mikrophotogramme versuchte Wright zu erklären, daß die Megakaryocyten mit Pseudopodien die Mutterzellen der Thrombocyten sind. Die Pseudopodien treten in das Innere der venösen Kapillaren ein und werden durch die Gefäßwand abgeschnürt. Zu dieser Auffassung, daß die Thrombocyten Abschnürungsprodukte der Megakaryocyten sind, gelangte Wright durch die Aehnlichkeit, die zwischen der Granulation des Riesenzellenplasmas und des gekörnten zentralen Teiles der Blutplättchen besteht. In den abgeschnürten Pseudopodien bemerkte noch Wright die große Aehnlichkeit der Farbereaktion und der Struktur mit dem Granulo- und Hyalomer der Thrombocyten. Weitere Argumente, durch die Wright seine Theorie stützte, sind: das Auftreten degenerierter Kerne mit geringem Protoplasmasaum, das Parallelgehen der Zahl der Thrombocyten mit der Anzahl der Riesenzellen, die Pseudopodien aufweisen. Wright berichtet weiter, daß er Bewegungen des hyalinen Teiles des Megakaryocytenprotoplasmas und der Thrombocyten beobachtet hätte. Im allgemeinen vergleicht Wright die Riesenzelle

mit der Amöbe und nimmt an, daß diese Bewegungen keine passiven auf Grund lokaler Druckverhältnisse in den Geweben sind, sondern der Ausdruck der vitalen Aktivität der Megakaryocyten. Die Blutplättchen finden sich nur im Blut der Säugetiere, bei denen auch im Knochenmark Megakaryocyten vorhanden sind. Eine weitere Stütze seiner Theorie ist das gleichzeitige Auftreten der Blutplättchen im Blut und der Riesenzellen im Knochenmark sowie ferner Verminderung von Blutplättchen und Megakaryocyten bei den verschiedenen Blutkrankheiten.

Die Theorie Wrights wurde von den meisten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, übernommen und durch eigene Beobachtungen bestätigt. Die Beobachtungen von Ogata stimmen vollkommen mit den Auffassungen von Wright überein. Schriede und Aschoff erklärten sich auch für die einheitliche Abstammung der Thrombocyten von den Megakaryocyten. Rosenthal und Falkenhaim versuchten weiter, durch Agglutinationsversuche diese Theorie zu begründen. Naegeli und in der letzten Zeit Askanazy betrachten das Problem als gelöst.

Gegen die Auffassung von Wright erklärte sich Schilling, der die Ideen älterer Verfasser über die Abstammung der Blutplättchen von den Erythroblastenkernen übernahm und durch Schnellfixierung des Blutes in Dominici-Fixativ eine neue beweiskräftige Vorstellung schuf. Schilling beschrieb die Blutplättchen als pyknotsche, chromatinhaltige, aber auch oft deutlich strukturierte Kernchen gewisser jüngerer Erythrocyten, an oder in denen sich meist excentrisch isoliert oder ganz selten zu zweien die Thrombocyten sichtbar waren.

Die Kernchen der jungen Erythrocyten nennt Schilling Plättchenkerne und er meint, daß sie in bezug auf die Größe, Homogenität und Gestalt den Blutplättchen ähnlich sind. Schilling vertritt die Anschauung, daß die Abstammung der Thrombocyten von den Megakaryocyten möglich ist, daß sie aber nicht durch die klinischen Beobachtungen gestützt werden kann, im Gegensatz zur Plättchenkerntheorie, die die Vermehrungen der Thrombocyten bei den Anämien mit guter Regeneration, erklärt. Schilling wendet weiter ein, daß die azurophilen Granula der Riesenzellen viel feiner sind als die der Blutplättchen.

Die Theorie Schillings wurde von verschiedensten Seiten anerkannt (Duesberg, Marchesini). Von anderen Autoren, die die Bilder Schillings als bloße Anlagerung erklärten, wurde sie abgelehnt. Gegen die Gültigkeit der Wrightschen Theorie erklärte sich unter anderen Peroncito, der meint, daß die Thrombocyten selbständige Zellelemente sind, die keinen Zusammenhang mit den Magenkaryocyten haben. Er glaubt, daß es nirgends in der Natur zu beobachten ist, daß Protoplasmateile abgeschnürt werden und weiter selbständig leben können. Petri glaubt auch, daß die Wrightschen Bilder Trugbilder sind, und daß die Thrombocyten keine Aehnlichkeit mit den Megakaryocyten zeigen. Einige Autoren betrachten die weißen Zellen als Mutterzellen der Thrombocyten (Birch, Cammunez-Puerto u. a.), andere das reticuloendotheliale System. Trotz dieser verschiedenen Auffassungen ist heute zweifellos die Wrightsche Theorie der Abstammung der Thrombocyten von den Megakaryocyten die allgemein herrschende.

II. *Eigene Untersuchungen zur Thrombocytengenese.*

In der letzten Zeit sind Arbeiten erschienen, die die Entstehung der Thrombocyten von den Riesenzellen wohl annehmen, und zwar sowohl vom Protoplasma als auch vom Kern. Willi behauptet, daß er bei den Promegakaryocyten die Thrombocytenbildung durch Kernsprossung beobachtete, weiter berichtet er über eine Auffaserung des Kerns und dessen Umwandlung in Thrombocyten. Diese Auffassung gründet sich auf Bilder, die wir ebenfalls beobachteten. Kritisch ist aber zu bemerken, daß diese Bilder an und für sich problematisch sind, so daß die Entscheidung schwierig ist, ob es sich um Kunstprodukte oder um einen biologischen Vorgang handelt. Diese Bilder, die wir selbst oft in den Knochenmarkausstrichen beobachtet haben, zeigen die nachstehend beschriebenen Merkmale:

1. Es steht fest, daß Promegakaryocyten, deren Protoplasma wolkig basophil ist, Thrombocytenhäufchen aufweisen. Der Kern, der in der Regel normalstrukturiert ist, läßt gelegentlich Pseudopodien erkennen, in deren Nähe Thrombocytenhäufchen liegen. Ob diese Plättchen durch Loslösung von den Pseudopodien entstanden sind, läßt sich nicht sicher entscheiden.

2. Bemerkenswert sind ferner Bilder mit solchen Megakaryocyten, deren Kern und Protoplasma nicht genau differenziert werden kann. Auffallend ist hierbei die charakteristische ringförmige Anordnung der Thrombocyten um diese Zellen herum. Andererseits gibt es Megakaryocyten. die, obwohl sie im ganzen unreif sind, dennoch eine gewisse reife Zone mit entsprechender Plättchenbildung aufweisen.

3. Häufig findet man reife Megakaryocyten, in deren Nähe Thrombocytenhaufen liegen (vgl. Abb. 7). Es läßt sich nicht entscheiden, ob diese Thrombocyten von dem benachbarten Megakaryocyten abstammen oder die Ueberbleibsel eines bereits zerstörten Megakaryocyten sind.

Diese in groben Umrissen beschriebenen Erscheinungen können nicht anders als Artefakte aufgefaßt werden. Die Tatsache, daß sie in histologischen Schnittpräparaten nicht beobachtet worden sind, spricht dafür, daß es sich um Bilder handelt, die durch die Technik des Ausstreichens hervorgerufen werden. Ferner ist zu bedenken, daß die Beobachtung der Megakaryocytenentwicklung von dem Megakaryoblasten bis zu den plättchenbildenden Megakaryocyten nur die eine Deutung zuläßt, daß die Thrombocytenentstehung durch einen komplizierten Reifungsprozeß der Zelle zustandekommt. Diese Auffasung der Plättchenbildung unter Mitbeteiligung des Kernes und des Megakaryocytenprotoplasmas ist biologisch betrachtet nicht verständlich. So vertritt z. B. K e i b e l, der von der Richtigkeit der Wrightschen Theorie überzeugt war, auf Grund tierexperimenteller Studien die Auffassung, daß die Entstehung der Thrombocyten keine einheitliche sei. A s c h o f f hingegen spricht sich für die einheitliche Abstammung der Thrombocyten von den Megakaryocyten aus, da seiner Ansicht nach die in Bildern wiedergegebenen Thrombocyten K e i b e l s Absterbeerscheinungen darstellen.

Die Frage, ob die Blutplättchen durch Kernsprossung bezw. -auffaserung entstehen, muß verneint werden. weil sie mit unseren heutigen Kenntnissen über die Beziehungen zwischen Kern und Protoplasma und umgekehrt unvereinbar ist.

Andere Autoren versuchen, in den Thrombocyten Kernsubstanzen chemisch nachzuweisen. L i l i e n f e l d. der als Erster diese Versuche ausführte, behauptent, daß die Thrombocyten Derivate des Zellkerns der Leukocyten sind. Den Nachweis von Kernsub-

stanzen in den Thrombocyten suchen andere Autoren durch die Anwendung der Nuclealfärbung zu erbringen. Die im Schrifttum niedegelegten Ergebnisse sind widerspruchsvoll. Während Roskin negativen Ausfall der Nuclealfärbung findet, berichten Voit und Kempa nach besonderer Vorbehandlung der Präparate von einem positiven Ausfall. In jüngster Zeit hat Koller in reinem Thrombocytenmaterial geringfügige Nuclearsubstanzen festgestellt. Rohr und Koller schließen hieraus auf eine Beteiligung des Megakaryocytenkernes an der Thrombocytenentstehung. Hierzu ist zu sagen, daß der chemische Nachweis von Nucleinsubstanzen in einer Zelle nicht gleichbedeutend mit dem Vorhandensein eines Kernes ist (Hertwig). In eigenen Untersuchungen stellten wir uns die Aufgabe, Kollers Ergebnisse wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung nachzuprüfen. Während Koller genügende Mengen von reinem Thrombocytenmaterial erhielt, konnten wir trotz genauer Innehaltung der von Koller benutzten Arbeitsweise nicht die für die Purin-N-Bestimmung erforderliche Mindestmenge von 0,4 gewinnen. Vor allem ist bezüglich der Methodik zu betonen, daß die Gewinnung der erforderlichen Thrombocytensustanz schwierig ist; denn es finden sich regelmäßig Beimengungen von leukocytären Detritus. Diese Methode erschien uns wenig geeignet zur Klärung des angeschnittenen Problems. Infolgedessen benutzten wir die von Feulgen angegebene Methodik der Nuclearfärbung, um zu entscheiden, ob in den Thrombocyten Nucleinsubstanzen bezw. ein Kern vorhanden sind. Mit Hilfe dieser Methode gelingt es, Kernsubstanzen in den Zellen färberisch nachzuweisen, sofern sie nicht in zu geringer Menge vorhanden sind.

Die Nuclearfärbung nach dem von Voit und Kempa angegebenen Anreicherungsverfahren wurde an möglichst reinem Thrombocytenmaterial vorgenommen, ferner vor allem auf Blutausstrichpräparaten, die von Gesunden und Polycythämiekranken stammten. In sämtlichen Fällen war das Ergebnis ein völlig negatives. Das Chromatinnetz der Leukocytenkerne war deutlich rotviolett gefärbt, während die Thrombocyten und das Protoplasma der übrigen Blutzellen ungefärbt blieben. In keinem der zahlreich durchmusterten Ausstriche ließen sich Thrombocyten feststellen. Nirgends bestand auch der Verdacht auf das Vorliegen eines Thrombocytenkernes oder überhaupt eines Chromatinstreifens. Es steht also auf Grund

unserer Ergebnisse fest, daß Nucleinsubstanzen in den Thrombocyten nicht nachweisbar sind. Wir haben bis jetzt gezeigt, daß auf chemischem Wege die Frage der Astammung der Thrombocyten durchaus divergente Resultate ergibt. Wir haben daher versucht, *auf morphologischem Wege* dieses strittige Problem einer Lösung entgegenzuführen.

Die Anzahl der Megarkaryocyten soll nach Frey bei Erwachsenen zwischen mittlerem und oberem Femurdrittel etwa 200 pro mm^3 betragen. Nach unseren eigenen Untersuchungen stößt die Auszählung der Riesenzellen im Knochenmarkausstrich auf große Schwierigkeiten, weil die Verteilung dieser Zellen eine ganz unregelmäßige ist. So ist bekannt, daß die Megakaryocyten sich an dichten Stellen und besonders an der Randstelle des Ausstriches ansammeln. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien haben wir normalerweise bei schwacher Vergrößerung ungefähr in jedem dritten Gesichtsfeld einen Megakaryocyten angetroffen. Rohr gibt quantitativ folgende Formen der Riesenzellen an:

Megakaryocyten	0,5%
Promegakaryocyten	4—12%
Uebergangsformen	15—32%
Reife Megakaryocyten	31—44%
Involutionsformen	28—30%.

Auf diese Nomenclatur der verschiedenen Megakaryocytenformen, die im wesentlichen auf die Arbeiten von Frey, Willi und Rohr zurückgeht, stützen sich auch unsere eigenen Untersuchungen. Als Thrombomegakaryocyten bezeichnen wir den höchsten Reifungsgrad dieser Zellen und zwar nicht im Stadium der Auflösung, sondern im Stadium der vollkommenen Reife. Charakteristisch ist hierbei die Felderung und die Umwandlung des ganzen Zell-Leibes in Thrombocyten, die durch protoplasmatische Brücken miteinander verbunden sind.

Die Abstammung der Megakaryocyten ist bisher völlig ungeklärt. Während Naegeli sie von den Myeloblasten ableitet, nehmen andere Forscher (Carnegie—Dickson—Katzenstein) als Mutterzellen der Megakaryocyten die Reticulumzellen an. Nach der unitarischen Lehre (Maximow) sollen die Megakaryocyten von den Hämocytoblasten abstammen.

Die Größe der Megakaryocyten schwankt zwischen 30 und 40 m. Die Protoplasmakernform ist recht mannigfaltig. Die vielgestaltigsten Formen weist besonders der Kern auf. Die gelappte Kernform, die manchmal auch bei den Megakaryoblasten beobachtet wird, ist besonders in der Zellkammer deutlich; hier werden auch die mit Pseudopodien versehenen Megarkaryocyten regelmäßiger als im Knochenmarkausstrich gesehen.

Der Megakaryoblast ist (Abb. 1) normalerweise ein seltenes

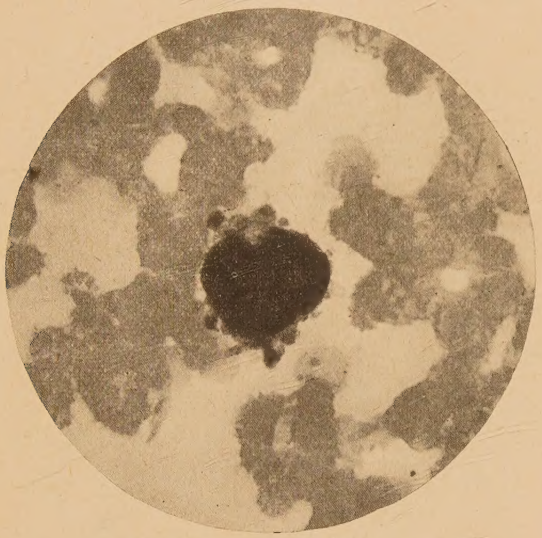

Abb. 1.
Megakaryoblast.

Vorkommnis, während er bei krankhaften Vorgängen (sekundäre Anämien, chronische Myelosen, perniciöse Anämie nach Einleitung der Lebertherapie) häufiger zur Beobachtung gelangt. Er ist größer als der Myeloblast und kann leichter vom letzteren unterschieden werden. Das Protoplasma erscheint als schmaler Saum um den Kern. Ein wesentliches Merkmal des Protoplasmas ist neben der unregelmäßigen Abgrenzung vor allem die tiefe Basophilie. Charakteristisch ist die Incongruenz zwischen Kern und Protoplasma; der Kern des Megakaryoblasten nimmt den überwiegenden Teil des Zellineren ein. Bemerkenswert ist ferner das besondere tinktorielle und

morphologische Verhalten des Megakaryocytenkernes, so daß nach Naegeli selbst Kernfragmente als Megakaryocytenderivate erkennbar sind. Der Kern der Riesenzellen ist selten rund, bei den Megakaryoblasten läßt er sogar noch eine Eindellung bezw. eine angedeutete gelappte Form erkennen. Megakaryoblasten mit zwei, drei und vier Kernen sind oft bei lebhafterer Regeneration besonders in den ersten Phasen der Leberbehandlung der perniciösen Anämie nichts Ungewöhnliches. Die Struktur des Kernes ist nicht so fein-

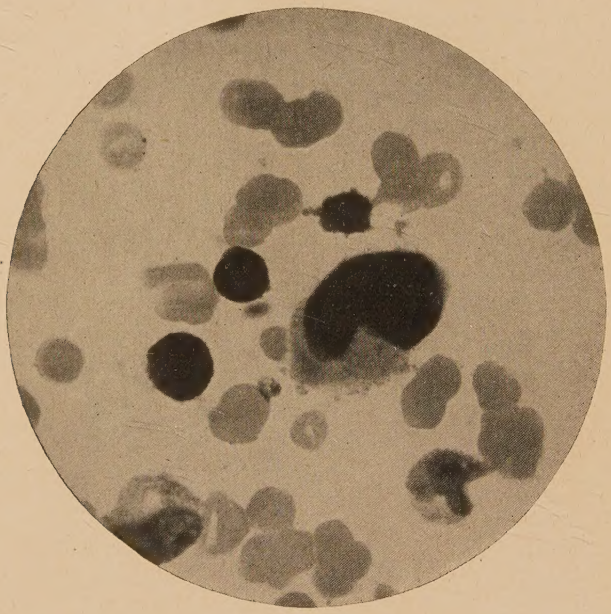

Abb. 2.

wabig, engmaschig wie bei dem Myeloblasten. Das Chromatinnetz ist dichter und zwar ungleich dicht. Kernkörperchen sind nicht nachweisbar. Die größere Form, das Fehlen von Kernkörperchen, das besondere tinktorielle Verhalten, der schmale ausgefranste Protoplasmasaum unterscheiden vollkommen den Megakaryoblasten von dem Myeloblasten.

Die Bilder 2 und 3 zeigen die Uebergangsformen vom Megakaryoblasten zum Promegakaryocyten.

Hier wird vor allem die Kerneindellung, die schon bei dem Megarkaryoblasten vorhanden oder angedeutet war, noch deutlicher. Der Kern nimmt den größten Teil der Zelle ein und die Struktur seines Chromatinnetzes ist besonders dicht. Das Protoplasma ist noch basophil, aber nicht wolkig und weniger ausgefranst als bei dem Megakaryoblasten. Das Charakteristikum dieser jugendlichen Formen ist das Ueberwiegen des Kernes (vgl. Abb. 2—3), dem Protoplasma gegenüber, das gleichsam als ein Anhängsel des

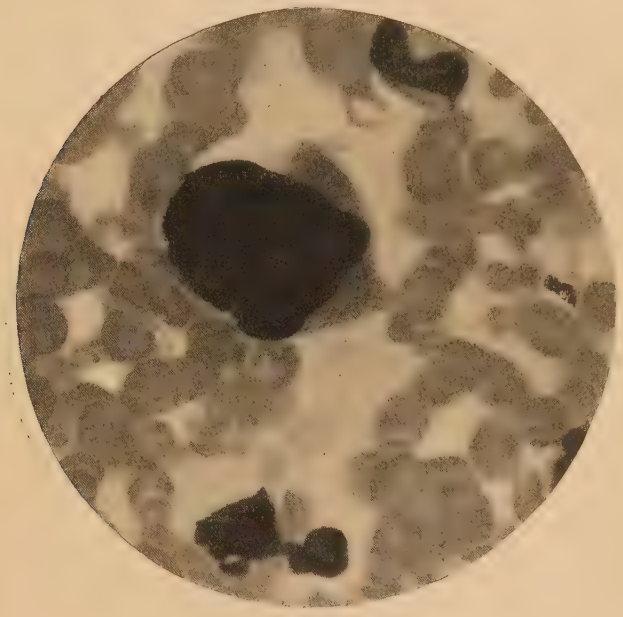

Abb. 3.
Uebergangsformen vom Megakaryoblasten zum Promegakaryocyten.

Kernes imponiert. In den Abb. 1—3 tritt diese Tatsache deutlich hervor. Der Kern. der groß und dicht ist, hat einen geringen Protoplasmaanteil; bei den weiteren Stufen wird er immer größer. In den am weitesten fortgeschrittenen Formen des Promegakaryocyten beginnt die Reifung des Protoplasmas, die nur durch dessen oxyphile Umwandlung erkennbar ist. Bemerkenswert ist, daß bereits bei unreifen Promegakaryocyten ein oxyphiler Herd zu sehen ist, der aber noch nicht die azurophile Granulation von Schridde

aufweist. Sie wird erst in der Uebergangsform (vgl. Abb. 4) vom Promegakaryocyten zum reifen Megakaryocyten manifest.

Der Reifungsbeginn, der durch die oxyphile Umwandlung des Protoplamas und das Auftreten der azurphilen Granulation eingeleitet wird, scheint sich nach bestimmten Regeln zu entwickeln. Die Granulation wird zuerst in der Nähe des Kernes sichtbar; im Protoplasma zeigt sich ein granulafreier Randsaum (Schridde). Dieses histologisch nachweisbare Bild ist kein häufiges Vorkomm-

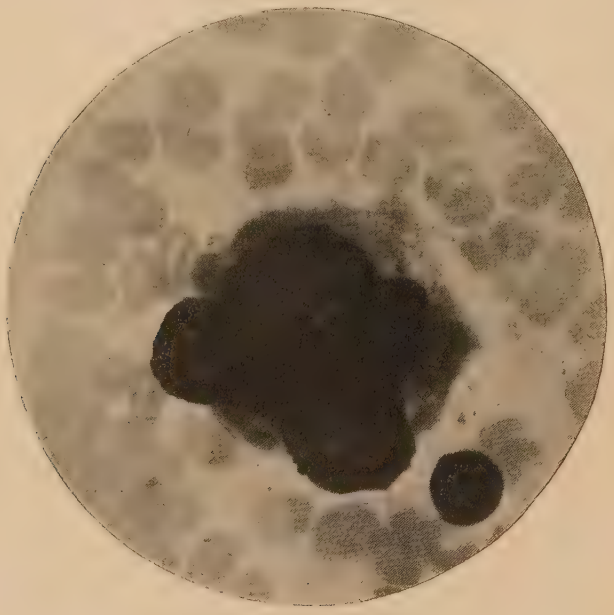

Abb. 4.
Uebergangsform vom Megakaryocyten zum reifen Megakaryocyten.

nis im Knochenmarkausstrich. In unseren eigenen Bildern beginnt die Reifung in der Peripherie und zwar die oxyphile Umwandlung und das Auftreten der Azurgranula. Bei den Uebergangsformen (vgl. Abb. 4) vom Promegakaryocyten zum reifen Megakaryocyten ist der Kern noch eindruckvoll groß und hufeisenförmig. Das Protoplasma, das größtenteils noch basophil ist, läßt in seiner Peripherie den oxyphilen Herd mit der azurophilen Granulation erkennen.

Der reife Megakaryocyt (vgl. Abb. 5) unterscheidet sich durch die reichliche Azurgranula und durch das Ueberwiegen des Protoplasmas über den Kern. Das Protoplasma läßt die sogenannte Felderung der Grnula erkennen, welche keine gleichmäßige Verteilung aufweisen,
sondern Häufchenbildung, die schon eine große Aenlichkeit mit der Thrombocytenstruktur haben. Diese Felderung der Granula ist das charakteristische Zeichen des reifen Megakaryocyten. In den Thrombomagakaryocyten (vgl. Abb. 6 und 7) ist diese Felderung deutlich zu sehen. Das Protoplasma weist auch

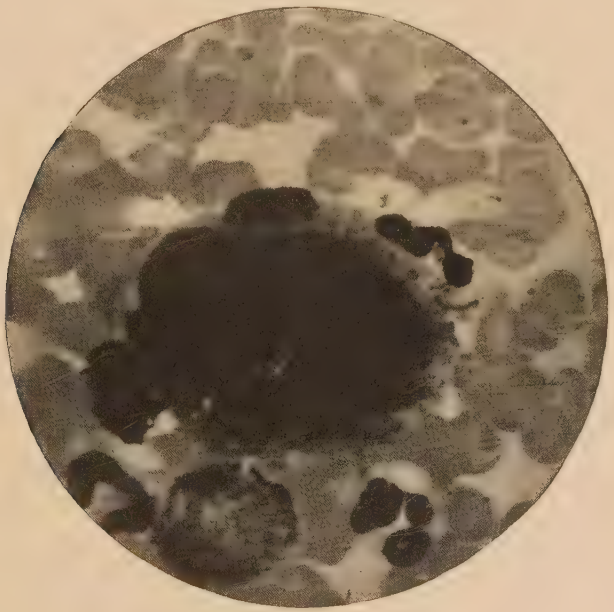

Abb. 5.
Reifer Megakaryocyt.

eine Segmentierung auf. Die verschiedenen Segmentierungen sind durch protoplasmatische Brücken miteinander verbunden. Die Felderung der Granula und die Segmentierung des Protoplasmas tritt besonders anschauschlich in Abb. 7 hervor; der ganze Zellleib ist in Thrombocyten umgewandelt. Jeder einzelne dieser Protoplasma-

anteile wird von Thrombocyten gebildet. Der Kern dieser Zelle ist normal und läßt keine Degenerationserscheinungen erkennen.

Das Verhältnis zwischen Megakaryocytenprotoplasma und Kern zeigt anscheinend ein eigenartiges Verhalten. In der in Abb. 6 dargestellten Zelle ist der Kern verschwunden, wahrscheinlich durch Ausstoßung. Die Zelle ist nicht dekonfiguriert, sie zeigt normale Grenzen und ein vollkommen reifes Protoplasma. Die Annahme, daß der Kern durch Auflösung in das Protoplasma übergeht, ist we-

Abb. 6.

nig überzeugend. Das Vorkommen von kernlosen Megakaryocyten, oder solcher, bei denen der Kern randständig ist, kann nicht als selten bezeichnet werden. Das letztere ist durch die Methode des Ausstreichens zu erklären. Im Gegensatz hierzu beobachtet man niemals in sämtlichen anderen Knochenmarkzellen, sobald sie durch das Ausstreichverfahren gequetscht sind, das intakte Bleiben des Zell-Leibes.

Diese soeben beschriebenen Zellen zeigen die Entwicklungsreihe von dem Megakaryoblasten bis zu den Thrombomegakaryo-

cyten. Letztere Zellen stehen unmittelbar vor der Auflösung, die nach Rohr, explosionsartig erfolgen soll. Diese Auffassung hat vieles für sich und erklärt vor allem, weshalb das Stadium der Plättchenbildung selten beobachtet wird. Eine andere Erklärung scheint uns die zu sein, daß besonders reife Knochenmarkriesenzellen durch das Ausstreichverfahren zerstört werden. Bei besonders lebhafter Thrombocytenbildung ist das Vorkommen plättchenbildender Megakaryocyten vornehmlich am Rande des Ausstriches

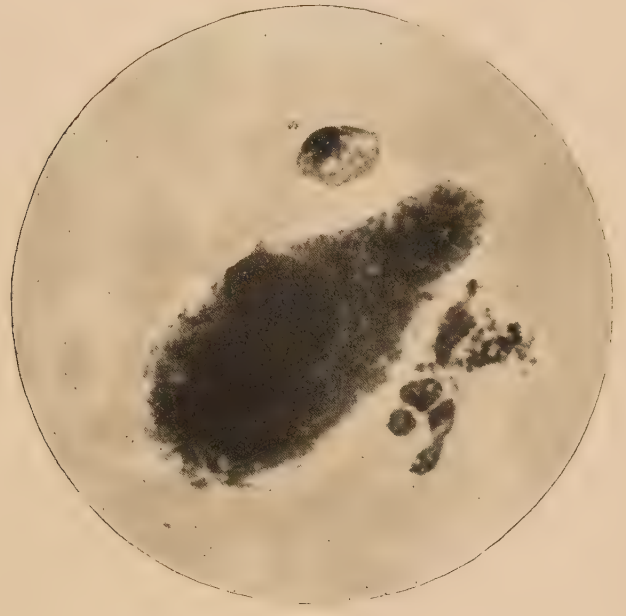

Abb. 7.
Thrombomegakaryocyten.

keine Seltenheit. Die Mehrzahl unserer Bilder stammt von einem dreijährigen Kinde mit Pubertas praecox, dessen Knochenmarkregeneration sehr lebhaft war. Bei der Untersuchung der Knochenmarkausstriche dieses Patienten haben wir weiter das Vorkommen von Thrombocytenhaufen festgestellt, die sonst selten zu sehen sind.

III. *Das Verhalten der Megakaryocyten bei den verschiedenen Blutkrankheiten.*

1. Perniciöse Anämie.

Die Ergebnisse der meisten Autoren stimmen darin überein, daß die Megakaryocyten beträchtlich vermindert sind (Askanazy-Frey). Diese Tatsache wird von Rohr bestritten; bei Sprueperniciosakranken findet er eine auffällige Vermehrung. In unseren eigenen Untersuchungen, die sich auf fünf unbehandelte Perniciosakranke erstrecken, ist die Megakaryocytenzahl beträchtlich vermindert. In vielen Ausstrichen konnten wir keine einzelne Riesenzelle feststellen. Neben den bekannten Reifungsstörungen der übrigen Zellsysteme zeigen die spärlichen Megakaryocyten analoge Veränderungen. Sie weisen auch den megaloblastischen Charakter auf, die lockere Struktur des Kernes und ein breites, feingranuliertes, blaßgefärbtes Protoplasma. Der Kern ist oft auffallend übersegmentiert. In einem Megakaryocyten mit ungewöhnlich breitem Protoplasma konnten wir siebzehn Kernsegmente, die durch Brücken miteinander verbunden waren, auszuzählen. Oft ist keine Verbindung zwischen den Kernsegmenten zu sehen, obwohl sie drei- bezw. vierfach segmentiert sind. Diese Uebersegmentierung betrifft auch die Vorstufen. Das Auftreten von Megakaryoblasten mit vier Kernen ist kein seltenes Vorkommnis. Die durch die Leberbehandlung herbeigeführte Normalisierung der übrigen Zellreihen wird auch bei den Megakaryocyten beobachtet. In den ersten Tagen der Leberbehandlung, oft schon nach 24—48 Stunden, beobachten wir die Vermehrung der Megakaryocyten und das Ueberwiegen der unreifen Stufen.

2. Essentielle hypochrome Anämie.

In einem Fall von hypochromer Anämie ist die Vermehrung der Megakaryocyten neben der gesteigerten Erythropoese auffällig. Sie zeigen keine Abweichungen von der Norm.

3. Sekundäre Anämien.

Bei allen sekundären Anämien, die mit guter Regeneration im Knockenmark einhergehen, sind die Megakaryocyten vermehrt. Besonders bei posthämorrhagischen Anämien (vgl. Frey). In

einem Fall von Weilscher Krankheit fanden wir die Megakaryocyten besonders stark vermehrt.

4. Hämolytischer Ikterus.

Bei zwei Fällen von hämolytischem Ikterus, die mit einer starken Erythroblastose einhergingen, stellen wir normale Megakaryocytenzahl fest.

5. Leukämien.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie sind die Megakaryocyten in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der meisten Autoren immer vermehrt (Schridde, v. Domarus, Wright, Naegeli). Nach Rohr sind die Befunde nicht einheitlich (teils vermehrt, teils verringert). In drei eigenen Beobachtungen zeigte sich immer eine Vermehrung. Auffallend war der mikroblastische Charakter und das Auftreten zahlreicher reifer Formen. Die Zellen sind im allgemeinen klein, etwas größer als ein Promegakaryocyt, meistens kreisrund. Der Kern weist nicht die gewöhnliche Mannigfaligtkeit der Form auf. Meistens ist er rund, etwas länglich; die Zeleln zeigen mit Ausnahme ihrer Größe keine Entartungserscheinungen.

Naegeli beschreibt im peripherischen Blut bei chronischen myeloischen Leukämien, wo nach ihm Riesenzellenteile vorkommen, alle erdenklichen Uebergangsformen zwischen abgeschnürten Protoplasmateilen und Blutplättchen.

In einem Falle von *lymphatischer Leukämie* haben wir nur spärlich Megakaryocyten beobachtet, während bei akuter myeloischer Leukämie keine Megakaryocyten nachweisbar waren.

6. Agranulocytose.

Bei einem Agranulocytosefall mit plasmazellulärem Mark, bei dem fast alle Zellen der myeloischen Reihe verschwunden sind, beobachen wir eine auffällige Vermehrung der Megakaryocyten. Bei zwei weiteren Fällen, den einen mit metamyelocytärem Mark und den anderem mit myeloblastischem Mark, ist die Megakaryocytenzahl normal.

7. Essentielle und symptomatische Thrombopenie.

Bei 5 Fällen von essentieller Thrombopenie haben wir die Megakaryocyten immer vermehrt gefunden. In zwei von diesen

Fällen ist die Vermehrung in auffälliger Weise manifest. An einer relativ dicken Stellen des Präparates und mit schwacher Vergrößerung konnten wir 300 Zellen auszählen. Die Vermehrung der Megakaryoccyten im Knochenmark zusammen mit der gleichlaufenden Vermdierung der Blutplättchen im peripherischen Blut ist noch unerklärt. Diese beiden Vorgänge scheinen aber engverknüpft mit den Wechselbeziehungen zwischen Knochenmark und Milz zu sein. Es wird bestritten, daß eine Thrombocytholyse in der Milz oder eine Reifungsstörung der Megakaryocyten durch hypersplenische Wirkung im Sinne Naegelis oder Eppingers vorliegt. Frank und Seeliger sind der Meinung, daß es sich um eine verminderte Produktion von Thrombocyten infolge elektiver, toxischer Schädigung der Plättchenzellen im Knochenmark handelt. Kaznelson dagegen glaubt an die Zerstörung der Plättchen in der Milz. Dafür spricht das Vorhandensein von Thrombocyten in der Milz und die starke Verminderung oder das Verschwinden dieser Zellen im peripherischen Blut.

Die Befunde über den Bau der Megakaryocyten bei der essentiellen Thrombopenie sind nicht einheitlich. Seeliger und Rohr haben sie verändert gefunden. Nach Rohr sind die Megakaryocyten in der Mehrzahl morphologisch stark verändert, oft abnorm groß, mit glattem, scharfrandigem vakuolisiertem basophilem Plsama, geringer oder fehlender Tendenz zur Granulierung und wenig gebuchtetem jungem Kern. Wir können diese Veränderungen in mancher Hinsicht bestätigen. Viele Megakaryocyten weisen eine feine Granulierung auf, welche um den Kern angeordnet oder zerstreut im ganzen Protoplasma liegt. In anderen Zellen, die auffällig groß sind, ist das Protoplasma noch basophil und ohne Granulierung; andere zeigen wohl eine Granulierung, die aber blaß gefärbt ist im auffälligen Gegesatz zu der lebhaften Färbung der übrigen Zellelemente. Ob dieses Zeichen als Degenerationserscheinung aufgefaßt werden kann, muß dahingestellt bleiben. In einem unserer Fälle auf der Höhe der Krankheit zeigten die Megakaryocyten eine reichliche feine Granulation. In keiner Zelle aber konnten wir die charakteristische Felderung der Geranula beobachten. Die Vakuolisierung des Protoplasmas in der Form einer kranzförmigen Anordnung de Vakuolen konnten wir oft beobachten. Der Kern weist auch Veränderungen auf. Wir halten das Vermissen einer regelmäßigen

Kernform für charakteristisch. Der Kern des Megakaryocyten läßt bekanntlich eine mannigfaltige Form erkennnen. Jede Form läßt sich aber in der Mehrzahl genau bezeichnen als ringfömig, hufeisenfömig, bohnenförmig usw. Bei der essentiellen Thrombopenie vermissen wir diese Formen. Der Kern zeigt ein verklumptes, oft ein scheckiges Aussehen.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die Fälle von Willi, der keine nenenswerten Veränderungen der Megakaryocyten bemerkte. Nach der Auffassung dieses Autors zeigen die Promegakaryocyten bei der essentiellen Thrombopenie Plättchenbildung durch Sprossung oder Auffaserung ihres Kernes.

Wir haben Gelegenheit gehabt, die Megakaryocyten bei einem 19jährigen Patienten mit symptomatischer Thrombopenie zu studieren. Es handelte sich wahrscheinlich um eine Gauchersche Krankheit. Bei einer mäßigen Lebervergrößerung fand sich eine große harte derbe Milz. Im peripherischen Blut waren die Thrombocyten vemindert: 57 000. Im Sternalpunkt fanden wir eine ausgesprochene Erythroblastose und auffällige Vermehrung der Megakaryocyten wie bei der essentiellen Thrombopenie. In diesem Falle konnten wir dieselben Veränderungen wie bei der essentiellen Thrombopenie beobachten. Es muß aber bemerkt werden, daß die Granulierung größer um den Kern lag und daß die peripherische kranzförmige Vakuolisierung des Protoplasmas nicht zu sehen war. In einigen Zellen konnten wir deutlich die Felderung der Granula beobachten.

Zusammenfassung.

Auf Grund unserer morphologischen Beobachtungen bei den Megakaryocyten und dem negativen Ausfall der Nuclealfärbung bei den Thrombocyten steht fest, daß diese Zellen von dem Megakaryocytenprotoplasma ohne Kernbeteiligung abstammen. Die Beteiligung des Kernes durch Sprossung oder Auffaserung ist, biologisch betrachtet, nicht annehmbar. Das Vorhandensein von Nucleinstoffen in den Thrombocyten bedeutet nicht, daß sie kernhaltige Elemente sind. Die Rohrsche Auffassung der explosionsartigen Bildung der Thrombocyten und zwar durch Auflösung des ganzen Protoplasmas scheint wahrscheinlicher als ein Abschnürungsvorgang, wie es Wright ursprünglich aufgefaßt hat.

Der Megakaryocyt macht eine bestimmte Entwicklungsreihe durch, dessen Endstadium der Thrombomegakaryocyt ist. Bilder, die die Thrombocytenbildung von den Vorstufen des Megakaryocyten vortäuschen, sind als Trugbilder zu betrachten.

Das Verhalten der Megakaryocyten bei den verschiedenen Blutkrankheiten ist ein weiterer Beweis der Thrombocytenbildung von diesen Zellen. Besonders auffallend liegen die Beziehungen bei den Thrombopenien, bei denen die Megakaryocytenveränderungen manifest sind.

Literatur

L. Aschoff, Dtsch. med. Wschr., H. 51, 2408 (1911)

M. Askanazy, Sang 4, 1 (1930) in Henke-Lubarsch Handb. spez. Anat., I/2, 775, Julius Springer, Berlin; 1927. Schweiz. med. Wschr., 13, 681 (1932).

C. Birch, Anat. Rec., 46, 45 (1930).

F. Camunez y del Puerto, Archiv Cardiol. y hematol., 9, 12 (1928).

Carnegie Dickson, The bone marrow, A cytological study, London, 1908.

A. v. Domarus in Kraus und Brugsch, Spez. Path. und Therapie inn. Krankh., 8, 1412, Urban und Schwarzenberg (1920).

R. Duesberg, Z. klin. Med., 112, 626 (1930).

S. Edlbacher und B. Jucker, Hoppe Seylers Z., 240, 78 (1935).

R. Feulgen bei E. Abderhalden, Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 2, S. 1055.

Frank, in Schittenhelm's Handbuch; Krankheiten des Blutes, 1925.

H. Frey, Frankf. Zeitschr. Path., 36, 419 (1928).

G. Hertwig, Handb. der mikr. Anatomie des Menschen, Bd. I., Julius Springer, Berlin (1929).

Howell, Observation upon the occurence structure and function of the giant cells of the marrow, Ebenda, B. 4, S. 117 (1891).

W. Katzenstein, Zeit für die ges. exp. Med., 48, 607 (1928).

P. Kaznelson, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 122, 72 (1917). Wien. klin. Wschr., S. 1451 (1916).

Keibel, Deutsch. Med. Wschr., 2408 (1911).

F. Koller, Hoppe Seylers Z., 244, 23 (1936).

Lilienfeld, Arch. f. Anat. und Physiol., S. 536 (1891).

R. Marchesini, Arch. Pharmacol. sper., 48, 323 (1930).

A. Maximow, Handb. der mikrosk. Anat. d. Menschen, 2/1, 232, Julius Springer, Berlin (1927).

O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Julius Springer, Berlin (1931).

Ogata, Beitr. z. path. Anat., 52, 192 (1912).

S. Petri, Acta pathol. et mikrobiol. scand., II, 357 (1925).

A. Peroncito, Sang, 1, 297 (1927).

K. Rohr, Neue Deutsche Klinik, 4, 448, (1936). Helvetia Medica Acta, I, 713 (1935).

K. Rohr und F. Koller, Klin. Wschr., 15, 1549 (1936).

F. Rosenthal, und C. Falkenheim, Arch. für exper. Path. und Pharm., 92, 231 (1922).

Roskin, Zitat in Naegeli's Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, (1931).

S. Seeliger, Klin. Wschr., 731 (1924).

V. Schilling, Fol. Hämatol. (Leipzig), 14, 155 (1912), Dtsch. Med. Wschr. 1354 (1918), Virch. Arch., 234, 548 (1921).

H. Schridde, Anat. H. 33, H. 99, Dtsch. Med. Wschr., 2408 (1911). Sitzungsbericht d. Ges. zur Förderung der ges. Naturwiss. zu Marburg, 8 (1905), Lehrbuch für allgem. Pathol. und pathol. Anatomie von Aschoff, I, 5 (1921).

K. Voit und K. Kempa, Zeit. für Biologie, 95, 635 (1934).

H. Willi, Fol. Hämatol., (Leipzig), 53, 426 (1935).

I. Wright, Virch. Arch., 186, 55 (1906).

Lebenslauf

Ich Demetrios Bakalos, bin am 20. April 1906 in Apiranthos-Naxos (Griechenland), als Sohn des Michael Bakalos geboren. In Apiranthos besuchte ich die Vorschule des Klassischen Gymnasiums. Im Jahre 1919 ging ich nach Athen und bestand dort im Jahre 1923 die Reifeprüfung. Danach studierte ich Medizin an der Universität Athen, legte dort die ärztliche Prüfung am 20. Februar 1929 ab. Seitdem, bis zum 14. Juli 1930, habe ich als Medizinal-Praktikant im Krankenhaus Evangelismos gearbeitet. Am 14. Juli 1930 trat ich in die griechische Kriegsmarine ein, wo ich bis heute diene. An der Universität Berlin habe ich drei klinische Semester belegt.

Dem. Bakalos